

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1927

THÈSE

N°

223

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul MARIDET

Né le 9 Juin 1901 à Saint-Germain-des-Fossés (Allier)

Le Sérum Purifié
dans la Prophylaxie
et le Traitement de la Diphtérie
(ses Avantages et ses Indications)

Président: M. NOBÉCOURT, professeur

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^o, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1927

223

LE SÉRUM PURIFIÉ DANS LA PROPHYLAXIE

ET LE

TRAITEMENT DE LA DIPHTÉRIE

(SES AVANTAGES ET SES INDICATIONS)

122

Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1927

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul MARIDET

Né le 9 Juin 1901 à Saint-Germain-des-Fossés (Allier)

Le Sérum Purifié
dans la Prophylaxie
et le Traitement de la Diphtérie
(ses Avantages et ses Indications)

Président : M. NOBÉCOURT, professeur

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1927



LE DOYEN : M. ROGER.

R. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Anatomie médico-chirurgicale.....	NICOLAS.
Physiologie	CUNÉO.
Physique médicale	ROGER.
Chimie organique et chimie générale.....	STROHL.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	LEMIERRE.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BRUMPT.
Pathologie médicale.....	Marcel LABBÉ.
Pathologie chirurgicale.....	SICARD.
Anatomie pathologique	LECÈNE.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale.....	PRENANT.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène	CARNOT.
Médecine légale.....	Léon BERNARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	MÉNÉTRIER.
	RATHERY.
Clinique médicale.....	GILBERT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	JEANSELME.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	TEISSIER.
Clinique chirurgicale.....	DEL BET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire.....	ROUVIÈRE.
	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI Pathologie médicale.
AUBERTIN.... Pathologie médicale.
BASSET..... Pathologie chirurgicale
BAUDOUIN Pathologie médicale.
BINET..... Physiologie.
BLANCHETIÈRE Chimie biologique.
BRULÉ..... Pathologie médicale.
CADENAT Pathologie chirurgicale.
CHAMPY..... Histologie.
CHIRAY..... Pathologie médicale.
CLERC Pathologie médicale.
DEBRÉ..... Hygiène.
I. de JONG.... Anatomie pathologique.
DUVOIR..... Médecine légale.
ÉCALLE..... Obstétrique.
FIESSINGER... Pathologie médicale.
FOIX..... Pathologie médicale.
GARNIER..... Pathologie expériment*.
HARVIER..... Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER. Urologie.

MM.

HOVELACQUE. Anatomie.
JOYEUX..... Parasitologie.
LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
LEMAITRE..... Oto-rhino-laryngologie.
LEVY-SOLAL.. Obstétrique.
LHERMITTE... Pathologie mentale.
LIAN Pathologie médicale.
MATHIEU..... Pathologie chirurgicale.
METZGER..... Obstétrique.
MONDOR..... Pathologie chirurgicale
MOURE..... Pathologie chirurgicale.
MULON..... Histologie.
PHILIBERT... Bactériologie.
RICHT Fils... Physiologie.
VAUDESCAL... Obstétrique.
VERNE..... Histologie.
VILLARET.... Pathologie médicale.
VELTER Ophtalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GOUGEROT.... Pathologie médicale.
GUÉNIOT Obstétrique.

MM.

RETTERER.... Histologie.
TANON..... Pathologie médicale.

IV. AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.

AUVRAY..... Clinique chirurgicale.
CHEVASSU..... Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. Clinique médicale.
LEREBoullet.. Clinique médicale in-
fantile.

MM.

LÉRI Clinique médicale.
LœPER..... Clinique médicale.
PROUST..... Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ... Clinique chirurgicale.

V. CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLET-BERT.....	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père et à ma Mère

A mes Parents

A mes Amis

A mes Maîtres,
de l'Ecole de Médecine
et des Hôpitaux de Clermont

M. le Professeur MAURIN,
Professeur honoraire de clinique médicale,
Médecin des hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur.

M. le Professeur LEPETIT,
Professeur de pathologie chirurgicale,
Chirurgien des hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur.

M. le Docteur DELORME,
Ophtalmologiste des hôpitaux.

M. le Docteur DURIF,
Oto-rhino-laryngologiste des hôpitaux.

MM. les Professeurs BOUSQUET, BILLARD, ALLARY, BUY,
MALLY, MERLE, PATURET, PIOLLET

MM. les Docteurs GILARD, GRASSET, MATHIEU, ROMEUF

A mes Maîtres
de la Faculté de Paris

A mon cher Maître,

M. le Docteur P. LEREBoullet,
Professeur Agrégé de la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'hôpital des Enfants-Malades,

*Qui nous a guidé dans l'élaboration
de ce travail. Hommage de ma reconnaissance
et de mon profond respect.*

A mon Président de Thèse,

M. le Professeur NOBÉCOURT,
Professeur de Clinique Médicale Infantile
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'hôpital des Enfants-Malades,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'honneur,

*Qui a bien voulu nous faire l'hon-
neur de présider cette thèse.*

Hommage respectueux.

Avant-Propos

Durant notre séjour au Pavillon de la diphtérie, dans le service de notre maître, M. le docteur P. Lereboullet, nous avons pu suivre l'action du sérum purifié de Ramon et nous rendre compte que, s'il constitue la méthode idéale de séroprophylaxie, il présente également à titre thérapeutique des indications nettes mais plus restreintes ; nous avons cherché à dégager au cours de ce travail les avantages et les indications de cette sérothérapie.

Avant d'entreprendre l'étude de ce sujet, qu'il nous soit permis de remercier notre maître qui a bien voulu nous guider dans l'élaboration de cette thèse. Qu'il trouve ici pour ses précieux conseils et l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé, l'expression de notre profonde gratitude et de notre vive reconnaissance.

Nous n'oublierons pas non plus MM. Ramon, Saint-Girons, Brizard, Gournay, Pierrot et David, qui ont facilité notre tâche par leurs conseils et leurs précieuses observations ; qu'ils reçoivent l'expression de notre profonde gratitude.

INTRODUCTION

Le sérum purifié — Sa préparation

Récemment, dans un article d'ensemble, M. Ramon a fort bien montré les principes qui ont dirigé ses recherches et nous croyons devoir rappeler tout d'abord ces quelques notions fondamentales :

« Les antitoxines, dit-il, qui jouent le rôle principal dans l'immunisation passive de l'homme vis-à-vis de certaines toxi-infections comme la diphtérie, sont, on le sait, obtenues en injectant à un animal, le plus souvent le cheval, des doses progressivement croissantes d'antigène (toxine ou mieux maintenant anatoxine).

« Les antitoxines sont contenues dans le sérum de l'animal ainsi traité. De nature encore indéterminée à l'heure actuelle elles sont, sous une masse très réduite, noyées au sein des protéines de ce sérum. Or, ces protéines se montrent dans certains cas fort nuisibles. Elles sont, en particulier, en cause dans ces réactions locales ou générales, précoces ou tardives, que l'on a groupées sous la dénomination d'accidents sériques. **Ces accidents sont en effet la conséquence de l'introduction dans l'organisme humain, par voie parentérale, des protéines sériques provenant d'un autre organisme d'espèce diffé-**

rente , très rares au début de l'ère sérothérapique, ils se sont multipliés à mesure que s'est développé et étendu l'usage des sérums thérapeutiques.

« Presque jamais dangereux — on compte un cas de mort sur 100.000 injectés — exceptionnellement graves, ils n'ont mis jusqu'ici et ne doivent mettre, en aucun cas, obstacle à la sérothérapie ; cependant, même avec le caractère de bénignité qu'ils présentent le plus souvent, ils ne sont pas à négliger, ils méritent qu'on s'occupe d'eux. Les accidents sériques n'étant pas en rapport avec la richesse antitoxique des sérums mais avec les albumines qu'ils contiennent, il est donc d'un grand intérêt, « dans le but de prévenir les accidents sériques, et pour rendre la sérothérapie antitoxique plus commode aux praticiens chargés de l'appliquer, de chercher d'abord à obtenir chez l'animal des sérums très riches en antitoxine, et de pouvoir ensuite agir sur les matières protéiques du sérum sinon pour les éliminer entièrement, du moins, pour en réduire la proportion et dans tous les cas pour les rendre moins nuisibles ».

1° Moyens mis en œuvre afin d'obtenir des sérums à pouvoir antitoxique élevé. — On peut agir soit sur l'antigène soit sur l'organisme de l'animal producteur du sérum. L'utilisation des souches microbiennes les plus virulentes ; l'emploi judicieux des milieux de culture les plus favorables, enfin celui de l'anatoxine ont permis d'améliorer l'antigène. Avant l'anatoxine, la préparation des chevaux producteurs de sérum s'obtenait par injections répétées soit de toxine très diluée, soit de toxine atténuée par l'iode, soit de toxine hyperneutralisée par

l'antitoxine ; l'augmentation du contenu du sérum en antitoxine s'obtenait en injectant des doses de plus en plus fortes de toxine. « Dans ces conditions, l'immunisation et l'hyperimmunisation des chevaux producteurs de sérum exigeaient de 20 à 30 injections, 2 à 3 mois de temps et une quantité de toxine pouvant atteindre 2 ou 3 litres » sans pour cela, malgré l'emploi de toxine diluée, éviter des risques sérieux du côté des chevaux.

Grâce à l'emploi de l'anatoxine, qui, comme l'a montré M. G. Ramon, « possède toute la valeur flocculante de la toxine ordinaire, se montre d'une parfaite innocuité, enfin est capable d'engendrer rapidement l'immunité et la production d'antitoxine spécifique », l'Institut Pasteur de Garches réalise une économie de temps et de matériel, évite les risques pour la santé de ses producteurs, tout en obtenant des sérums produits à l'aide de l'antigène sous sa forme toxique (800 unités au lieu de 400).

« Pour ce qui regarde l'action sur l'organisme du cheval producteur de sérum, on peut s'ingénier par exemple à découvrir la meilleure voie par laquelle l'organisme doit recevoir l'antigène pour s'immuniser plus commodément, on peut s'appliquer à discerner les aptitudes de certaines espèces animales ou de certains individus à s'hyperimmuniser plus facilement, on peut surtout chercher à influencer l'organisme lui-même, à l'exciter en quelque sorte pour l'amener à exercer, avec plus de facilité et d'intensité, les fonctions qui lui permettent d'abord de modifier l'antigène et de s'en servir, pour arriver finalement à l'élaboration, en plus grande quan-

tité, de l'antitoxine. C'est ce qui a été réalisé ces derniers temps, après bien des expériences et des tâtonnements, en ajoutant simplement à l'antigène, c'est-à-dire à l'anatoxine diphtérique, de la **poudre de tapioca** soigneusement stérilisée. Le tapioca ainsi mélangé à l'antigène, injecté sous la peau du cheval, y détermine une réaction inflammatoire plus ou moins marquée qui s'accompagne d'une succession de phénomènes de nature et d'intensité variables : afflux plasmatique et leucocytaire, multiplication des cellules conjonctives, etc. L'antigène se trouve ainsi exposé à l'influence de ces phénomènes ; il pourra subir, sur place déjà, des modifications plus ou moins profondes résultant de l'action d'éléments variés : anticorps présents dans le plasma, leucocytes, ferments cellulaires, etc., avec lesquels il restera en contact prolongé, l'œdème lui-même mettant obstacle à sa résorption. Le résultat final est une production plus grande d'antitoxine. Ainsi, par exemple, les sérums antidiphtériques produits par les chevaux soumis au cours de l'hyperimmunisation aux injections d'anatoxine diphtérique additionnée de tapioca, atteignent souvent **une valeur double** de ceux qu'élaborent dans leur organisme les chevaux traités par l'anatoxine seule ».

2° Partant d'un sérum déjà concentré, « véritable solution mère », voyons maintenant les moyens employés pour le débarrasser de ses albumines sériques.

Le plus souvent, dit M. G. Ramon (1), « on s'est adressé aux méthodes de précipitation fractionnées des pro-

(1) Comptes rendus des séances de la Société de Biologie : janvier 1923.

téines par différents sels : sulfate d'ammoniaque (Pick, Brieger et Kraise, Gibson et Banzhaf, Homer) sulfate de magnésie (Atkinson, Brodie) sulfate de soude (Brunner et Pinkus, Homer). On a utilisé également la congélation et l'évaporation (Buiwid, Ernst, Coolidge et Cook, Hata), la coagulation par la chaleur (Frouin), l'insolubilisation (Besredka), ou bien encore la filtration et l'ultrafiltration (Henseval, Giemsa et Godoy), la dialyse électrique (Ruppel, Vernicke). Enfin, on a eu recours à des méthodes plus originales : essais d'entraînement de l'antitoxine par les précipitines vis-à-vis du sérum de l'espèce qui fournit cette antitoxine (Hamburger, Weill-Halle et Lemaire) absorption par des précipités métalliques (Aronson) ou par des particules inertes (Jacqué et Zunz), digestion des albuminoïdes du sérum par la trypsine (Prosscher Pick et Brieger).

En général, si, avec ces procédés, que nous avons eu l'occasion d'expérimenter pour la plupart au cours de ces dernières années, on réussit, avec plus ou moins de succès, à éliminer des sérums et l'euglobuline et l'albumine qui ne renferment que peu ou pas du tout d'antitoxine, on ne peut guère aller au-delà ; on n'arrive pas à isoler l'antitoxine de la pseudo-globuline (1) à laquelle elle semble indissolublement liée ; c'est, du moins, ce que toutes ces méthodes imparfaites d'extraction ont pu laisser croire jusqu'ici. »

(1) On peut poser en principe que le nombre d'unités d'un produit concentré dans ces conditions est proportionnel à la quantité de pseudoglobuline de ce produit. La pseudoglobuline entrant pour les $\frac{2}{5}$ environ dans la composition en protéine du sérum équin, il en résulte qu'on ne peut guère dépasser en poids (à moins de pertes considérables) une concentration supérieure à 2 fois $\frac{1}{2}$, 3 fois celle du sérum initial.

« Seule, dit-il, la mise en œuvre des qualités spécifiques du sérum antidiphthérique vis-à-vis de la toxine pouvait conduire à un procédé rationnel d'extraction de l'antitoxine. C'est dans cet ordre d'idées que nous avons repris la question, en mettant à profit des données nouvelles sur certaines propriétés des mélanges sérum-toxine diphthérique.

Comme nous l'avons montré (1), si l'on effectue des mélanges neutres, on constate dans ces mélanges l'apparition d'une floculation très nette. Cette floculation aboutit à la formation d'un précipité. Or, ce précipité isolé par centrifugation renferme sous une masse relativement minime le complexe toxine-antitoxine qui s'est constitué dans le mélange. En traitant ce précipité (préalablement débarrassé de la plus grande partie des sels qui l'accompagnent et mis en solution dans l'eau distillée) par un acide faible (acide acétique à 1 p. 1.500 par exemple) ; on dissocie le complexe (2) : toxine et antitoxine coexistent maintenant sans être combinées. Aussi, en faisant agir la chaleur ménagée (58° à 60° pendant une heure) on détruit la toxine sans nuire beaucoup à l'antitoxine. On se trouve alors en présence d'une véritable solution d'antitoxine que l'on peut doser « in vivo » dans les mêmes conditions qu'un sérum antidiphthérique ordinaire. »

Mais si grâce à la floculation on peut obtenir par précipitation spécifique une antitoxine pure, ce procédé, nécessitant des doses énormes de toxine (20 volumes pour

(1) G. Ramon. *C. R. de la Soc. de Biol.*, mars et avril 1922.

(2) *C. R. de l'Acad. des Sc.*, janvier 1923.

1 volume de sérum ordinaire) ne peut entrer en pratique courante.

Le sérum antidiphthérique purifié actuellement livré par l'Institut Pasteur en ampoules d'environ 3 cc. correspondant à 1.000 unités antitoxiques et de 10 cc. contenant 5.000 unités antitoxiques présente l'avantage de ne contenir que des traces d'albumine profondément modifiée qualitativement tout en conservant son pouvoir antitoxique élevé.

Préparé à Garches, il est obtenu en perfectionnant les méthodes de précipitations fractionnées. Dans un premier temps on ajoute au sérum ordinaire une certaine proportion soit de sulfate de magnésie, soit de sulfate de soude, cette addition provoque la précipitation de l'euglobuline (protéine insoluble dans l'eau distillée) ne renfermant qu'une quantité négligeable d'antitoxine, une simple filtration permet de l'éliminer. Une deuxième addition de sel provoque la précipitation des pseudo-globulines véhiculant toute l'antitoxine c'est ce complexe pseudo-globuline + antitoxine isolé de l'albumine que l'on conserve. On obtient ainsi des solutions mères contenant en moyenne 2 à 3.000 unités antitoxiques au centimètre cube, une fois débarrassé de leur excès de sel on les dilue suffisamment afin de les rendre moins toxiques et on les chauffe afin de les vieillir artificiellement, car l'on sait que le vieillissement et la dilution des sérums diminuent notablement les réactions sériques.

Emploi du sérum purifié

Le sérum purifié préparé par M. Ramon a été utilisé pour la première fois par M. Lesné à l'hôpital Trousseau, appliqué également par M. Lereboullet ainsi que par MM. Martin et Lapillon dans leurs services hospitaliers, son emploi depuis n'a cessé de se généraliser.

Dès 1924, M. Lesné communique ses premiers résultats : le sérum désalbuminé injecté dans un but prophylactique à 125 enfants, à la dose de 1.000 unités antitoxiques, n'a donné aucun accident sérique, alors que l'emploi du sérum ordinaire employé préventivement donne, lui, des accidents dans la proportion de 15 p. 100 ; de plus, « aucun d'eux n'a été contaminé pendant la période d'immunité ainsi déterminée et l'immunité passive qui leur était conférée était de même durée que celle obtenue par le sérum antidiphthérique normal ».

Employé à la dose de 1.000 unités antitoxiques, « les accidents sériques sont tout à fait exceptionnels, légers et transitoires ».

Janvier, étudiant les réactions sériques dues au sérum désalbuminé, note sept réactions sur un total de 537 injections préventives de 1.000 à 4.000 unités.

Depuis, à maintes reprises, son action a été l'objet de communications et de discussions à la Société Médicale des Hôpitaux. M. Cautry en a recommandé l'usage à propos de cas personnels, ce qui a donné à MM. Lesné et Lereboullet l'occasion de préciser encore ses indications. A la suite de la communication de MM. Grenet et Delarue sur la valeur comparée des sérums antimicrobiens et antitoxiques (communication qui pourtant ne visait pas

le sérum désalbuminé), le sérum purifié a été de nouveau préconisé par M. Lesné et ses indications précisées par M. Lereboullet, ces auteurs sont revenus sur la question à propos des statistiques publiées sur la mortalité par diphtérie au cours de l'année 1926 ; ils ont de nouveau parlé du sérum purifié à la suite des faits apportés par M. Cathala.

Il y a donc là une série de documents que nous avons utilisés et auxquels le lecteur pourra se reporter. De même notre maître M. Lereboullet, dans une série de leçons, publiées depuis 1924, a sans cesse insisté sur les avantages et les indications du sérum purifié. Citons, enfin, un des derniers bulletins du Médical Français où la question de la diphtérie est envisagée dans son ensemble.

Sans détailler ce qui a été dit dans ces divers travaux, nous allons exposer ce que notre pratique personnelle a pu nous apprendre dans le service de notre maître aux Enfants-Malades.

LE SÉRUM PURIFIÉ DANS LA PRÉVENTION

(Les doses. Les résultats. Les avantages.)

La sérothérapie préventive est à l'heure actuelle où la vaccination antidiphthérique n'est encore malheureusement que très limitée, le moyen prophylactique le plus efficace que nous possédions.

Pour en étudier les résultats il nous semble impossible de ne pas comparer l'action du sérum purifié et de l'anatoxine agent vaccinant.

Le vaccin, dont l'action curative est nulle, donne **une immunité active, lente à se produire mais durable** ; en cela il s'oppose nettement au sérum dont **l'immunité passive qu'il confère s'établit en quelques heures, mais n'est que transitoire.**

Grâce à la réaction de Schick, on a pu observer que « l'injection de 1.000 unités antitoxiques de sérum produit de la douzième heure à la vingt-quatrième heure une immunité qui, s'atténuant beaucoup dès le huitième ou le dixième jour, **a complètement disparu entre le vingtième et le vingt-cinquième jour.** Le vaccin antidiphthérique (anatoxine de Ramon), lui, confère une immunité n'apparaissant guère avant la **quatrième ou la cinquième**

semaine, mais cette immunité est active et durable. (Seule une longue observation permettra d'en fixer la durée.)

Il résulte de cette comparaison que le **sérum est l'arme de choix de la prophylaxie d'urgence et transitoire**.

La prophylaxie ne peut être résumée en une seule formule ; la conduite à tenir est fort différente suivant les cas et dépend avant tout des conditions sociales, du milieu, de l'âge des sujets, du coefficient d'épidémicité. Nous considérerons donc la prophylaxie dans ses diverses applications :

A) En dehors des épidémies :

Plusieurs cas peuvent se présenter : si l'enfant examiné n'est pas suspect de diphtérie : vaccination systématique en raison de son innocuité et de son efficacité qui ne sont plus à démontrer (c'est ainsi que sur plus de 2.500 vaccinations pratiquées au Pavillon des Enfants-Malades durant l'année 1926, nous n'avons observé qu'un seul cas sérieux : abcès de la cuisse avec gros empatement douloureux) et les quelques cas d'angines diphtériques survenues chez des enfants en cours de vaccination se sont tous montrés chez des sujets incomplètement vaccinés.

Toute différente sera notre conduite si nous examinons un enfant suspect (gorge légèrement rouge, angine pultacée, adénopathie ou coryza) et dont la surveillance paraît difficile, il faut alors agir rapidement et injecter de 1.000 à 5.000 unités, parfois plus suivant les cas. En milieu où la surveillance est très difficile (baraquements, par exemple), certains préconisent même l'injection d'unités à tous les enfants plus ou moins suspects.

Employé à ces doses (1.000 à 5.000 unités), les accidents sériques sont tout à fait exceptionnels, comme le montre l'avis unanime de MM. Lesné, Lereboullet, Comby et Armand-Delille, à la Société Médicale des Hôpitaux et la statistique de Janvier (Thèse Paris 1926) où l'on note sept réactions pour 537 injections préventives de 1.000 à 4.000 unités, soit un pourcentage de 1.30 pour 100 des cas.

Durant les six derniers mois de l'année 1926, il a été fait 119 injections de sérum désalbuminé chez les frères et sœurs des malades du pavillon, à des doses de 2.000 à 30.000 unités (doses relativement élevées mais rendues nécessaires, en raison de la grave épidémie qui a sévi durant cette période, si l'on voulait obtenir une immunisation rapide et suffisante) avec un pourcentage de réactions voisinant 25 p. 100 des cas, mais si légères qu'elles étaient pratiquement inexistantes.

B) En période d'épidémie :

Dans ce cas il faut agir vite, donc s'adresser au sérum sans oublier certaines mesures classiques : isolement des malades, dépistage, isolement et traitement des porteurs de germes (1). Nous envisagerons successivement la prophylaxie **en milieu familial et dans les collectivités.**

a) **Dans les familles,** « il faut distinguer les familles aisées où l'on est sûr de pouvoir surveiller de très près les enfants, et les familles pauvres, où cette surveillance est malaisée ».

(1) P. Lereboullet. Prophylaxie de la diphtérie et réaction de Schick. *Journal Médical Français*, octobre 1921.

1° Dans **les familles aisées**, on empêche tout d'abord le contact entre les sujets malades ou porteurs de germes et ceux que l'ensemencement de la gorge a reconnus sains. La sérothérapie préventive ne sera préférée à la vaccination que si l'enfant examiné est suspect ou si « l'on se trouve dans certaines conditions de gravité épidémique ».

2° Dans **les familles pauvres**, au contraire, où la surveillance est difficile et l'isolement illusoire, il faut injecter à chacun des enfants une dose préventive de sérum purifié et compléter l'immunité immédiatement réalisée, mais temporaire, par une vaccination. C'est en partant de ces principes que, au pavillon des Enfants-Malades, les frères et sœurs des entrants reçoivent vaccin ou sérum suivant les résultats de l'examen clinique et bactériologique, mais surtout suivant la confiance que l'on peut avoir dans la vigilance des parents ».

b) **Dans les collectivités**, la conduite à tenir varie surtout suivant l'âge des sujets et ici, contrairement au milieu familial, la méthode de Schick peut servir d'indicateur.

1° **Nourrissons** (crèches, pouponnières) — Nous savons qu'au-dessous d'un an le vaccin n'immunise pas ou n'agit qu'à la faveur d'associations difficiles à manier (Propidon préconisé par MM. Ribadeau-Dumas et Chabrun). Aussi est-il indispensable d'injecter, en cas d'épidémie, à tous les nourrissons une dose préventive de 1.000 unités, étant donné le caractère habituellement larvé et la haute gravité de la diphtérie à cet âge. Nous signalerons ici l'excellent résultat obtenu par M. le Professeur Brindeau,

qui, en injectant du sérum préventivement aux nourrissons de son service, jugula rapidement une épidémie de coryza diphtérique.

2° Enfants. — **Si l'enfant est suspect** à quelque titre que ce soit : **sérothérapie préventive** (5 à 10.000 unités, doses auxquelles les accidents sériques sont rares et bénins), **au cas contraire vaccination** avec surveillance.

3° Hôpitaux d'enfants. — Là aussi plusieurs cas à envisager : dans les salles de médecine générale ou de chirurgie, on agit comme en milieu très surveillé ; dans les services de rougeole et de scarlatine, qui impriment à la diphtérie un caractère de gravité toute spéciale, injection préventive de sérum purifié à tous les enfants.

4° Collectivités d'adultes (soldats, hôpitaux d'adultes). — Dans les casernes, MM. Ramon et Zoeller préconisent les vaccins associés. La séroprophylaxie rend également d'excellents services et ne donne pas de réactions, comme l'a signalé M. Boulanger-Pilet lors d'une épidémie survenue dans un service chirurgical d'adultes.

Conduite à tenir vis-à-vis des porteurs de germes

Outre l'isolement des malades, la vaccination, ou la sérothérapie préventive appliqués à l'entourage, la prophylaxie antidiphtérique doit aussi s'adresser aux porteurs de germes.

Si certaines méthodes, pulvérisations de sérum desséché, instillations médicamenteuses, air chaud ou oxygène sous pression, gargarismes salicylés, donnent en milieu familial des résultats plus ou moins bons, beaucoup plus fréquents sont les échecs en milieu hospitalisé.

Nous n'envisagerons pas ici le cas des porteurs de germes convalescents de diphtérie auxquels une nouvelle sérothérapie ne semble apporter aucun bénéfice. Les autres porteurs de germes qui sont fréquemment admis dans les services de diphtérie ne peuvent y séjourner sans sérothérapie en raison des risques d'évolution ou d'aggravation, le sérum purifié apporte actuellement une ressource précieuse en permettant de les protéger contre toute évolution du mal.

Sur 146 porteurs de germes dont 26 coryzas diphtériques traités au pavillon des Enfants-Malades durant l'année 1926, nous trouvons 128 cas où le sérum désalbuminé a été utilisé seul à des doses variant de 10.000 à 150.000 unités (moyenne de 40.000), sur ces 128 cas il n'y eut que 28 réactions, soit environ dans 20 p. 100 des cas, tandis que chez 11 enfants où la sérothérapie a été mixte il est survenu 4 fois des accidents sériques, soit dans 40 p. 100 environ des cas.

(28 cas de réactions pour 123 enfants traités)

P... Henri, 2 ans, coryza diphtérique : 60.000 unités ;
réaction le 3^e jour.

D... Robert, 7 ans, porteur de germes : 60.000 unités ;
réaction le 12^e jour.

L... Jeanne, 6 ans, porteur de germes : 60.000 unités ;
réaction le 8^e jour.

T... Henriette, 11 ans, porteur de germes : 100 cc.
+ 80.000 U.

G... Claude, 2 ans 1/2, porteur de germes : 80 cc.

+ 40.000 U ; urticaire généralisé le 4^e et le 8^e jour.

P... Jean, 5 ans, porteur de germes : 30.000 unités ;
réaction le 10^e jour.

P... Sarah, 19 mois, porteur de germes : 80.000 unités ;
urticaire généralisé le 8^e jour.

P... Gisèle, 4 ans, porteur de germes : 20.000 unités ;
réaction le 3^e jour.

B... Albert, 10 ans 1/2, porteur de germes : 50.000 unités ;
réaction le 16^e jour.

G... Henri, 2 ans, porteur de germes : 20.000 unités ;
réaction intense le 13^e jour.

S... Robert, 2 ans, porteur de germes : 30.000 unités ;
réaction le 11^e jour.

L... Maurice, 7 ans, porteur de germes : 40.000 unités ;
réaction le 3^e jour.

P. . Edgard, 9 mois, coryza : 32.000 unités ; réaction le
5^e jour.

C... Josette, 1 an, porteur de germes : 30 cc. + 30.000
U ; réaction le 12^e jour.

O... Samuel, 8 ans, porteur de germes : 60.000 unités ;
réaction 5^e et 9^e jour.

P... Madeleine, 6 ans 1/2, porteur de germes : 80.000
unités ; réaction le 8^e jour.

B... Jeanne, 3 ans 1/2, porteur de germes : 20 cc.
+ 40.000 U ; réaction le 10^e jour.

H... Robert, 6 ans 1/2, porteur de germes : 60.000 unités ;
réaction le 6^e jour.

D... Georges, 3 ans, porteur de germes : 80.000 unités ;
réaction le 10^e jour.

M... Liandos, 2 ans 1/2, porteur de germes : 90.000 unités ; réaction le 5^e jour.

M... Edmond, 5 ans, porteur de germes : 40.000 U ; réaction intense le 4^e jour.

B... Madeleine, 9 ans 1/2, porteur de germes : 40.000 U ; réaction le 10^e jour.

P... Suzanne, 12 ans, porteur de germes : 80.000 unités ; réaction le 9^e jour.

R... André, 4 ans, coryza : 20.000 unités ; réaction le 11^e jour.

L... Olga, 2 ans, porteur de germes : 20.000 unités ; réaction le 9^e jour.

D... Roger, 3 ans, porteur de germes : 40.000 unités ; réaction le 3^e jour.

L... Renée, 3 ans 1/2, porteur de germes : 160.000 unités ; réaction le 5^e jour.

C... Auguste, 14 mois, coryza : 20.000 unités ; réaction le 8^e jour.

En résumé de ce chapitre, nous concluons que le sérum purifié est une arme précieuse en prophylaxie antidiphtérique : immunisation rapide, accidents sériques sans aucune gravité dans la très grande majorité des cas. La généralisation plus facile de la séroprévention permet en outre son emploi chez les sujets sensibilisés, chez les asthmatiques et les urticariens, et réduit au minimum les dangers de la séroprévention.

II

LE SÉRUM PURIFIÉ DANS LE TRAITEMENT

L'emploi du sérum purifié dans le traitement de la diphtérie présente des avantages réels mais restreints, vu les fortes doses employées, comme nous le verrons en étudiant le traitement des différentes formes cliniques de la diphtérie.

A) **Traitement des angines communes :**

Au pavillon des Enfants-Malades on injecte le premier jour moitié par voie intra-musculaire, moitié par voie sous-cutanée, une dose de sérum purifié oscillant entre 20.000 et 40.000 unités antitoxiques ; cette dose est continuée, un peu plus faible, les trois ou quatre jours suivants, ce qui donne un total de 60.000 à 100.000 unités (l'évolution de la maladie servant de guide et dictant l'intensité et la durée du traitement).

Sur 108 cas de diphtéries communes uniquement traitées par le sérum purifié durant l'année 1926, nous avons observé 32 réactions sériques atténuées en général soit un pourcentage d'environ 30 p. 100 très voisin de celui que signale Janvier (35 p. 100 des cas). Dans 28 cas où le sérum désalbuminé a été associé au sérum ordinaire, 11 réactions, soit dans 39 p. 100 des cas.

Si les accidents sériques, en employant le sérum purifié, sont moins fréquents et moins graves, ils ne sont pas évités complètement, d'où la nécessité d'agir rapidement sur la toxine véhiculante avant l'apparition des réactions qui, nécessitant l'arrêt du traitement, permettent l'éclosion des accidents toxiques secondaires et notamment des paralysies. Ayant eu nous-même une diphtérie commune pour laquelle nous avons reçu 20.000 unités, nous n'avons pas présenté de réaction, malgré une tendance à faire des poussées urticaires intenses au moindre écart de régime.

A côté des Angines communes, nous placerons les **formes larvées** dont le traitement varie essentiellement avec le **facteur intoxication**. Si 20.000 à 30.000 unités sont suffisantes pour guérir et éviter toute complication dans les **formes localisées et bénignes** : angines érythémateuses, pultacéo-membraneuses ou lacuno-eryptiques, toute autre devra être notre conduite en face des **formes larvées toxigènes**. De ces formes, nous en retiendrons deux. L'une, que nous garderons seulement dans ce chapitre, est constituée par les **cryptodiphtéries** (M. Darré), « dans lesquelles la diphtérie pharyngée, méconnue parce que ne s'accompagnant pas d'amygdalite à fausses membranes, entraîne des signes généraux (pâleur et asthénie générale), s'accompagne volontiers de coryza, parfois d'adéno-pathie, peut être l'origine de paralysies graves. Dans de tels cas, qu'un examen attentif du pharynx, aidé de l'examen bactériologique, permet de reconnaître, la sérothérapie doit être relativement intensive et ce n'est pas trop de 20.000 unités le premier jour et de 10.000 les

deux jours suivants (soit 40.000 au total) pour juguler les accidents ».

OBSERVATIONS

(Pourcentage des accidents sériques : 30/120, soit 30 %)

Obs. I. — M^{me} C..., infirmière au Pavillon, 38 ans.:

Examinée par nous à son entrée, nous observons une angine à fausses membranes couvrant les deux amygdales, surtout à droite, cou volumineux correspondant à une réaction ganglionnaire très accentuée à droite avec péri-adénite, dysphagie intense, pas de fétilité de l'haleine, température à 38°5, pouls à 90.

Le 4 mars : injection de 40.000 unités.

Le 5 mars : injection de 20.000 unités.

Le 6 mars, il ne reste plus qu'un petit placard blanchâtre sur l'amygdale droite, diminution des ganglions et disparition de la péri-adénite droite.

Dans la nuit du 7 au 8 mars : réaction urticarienne, très prurigineuse occupant la tête, le tronc, les jambes et les avant-bras, d'une durée de 18 heures environ.

Du 9 au 10 mars : seconde réaction, mais moins intense : quelques placards urticariens aux jambes et aux bras.

Obs. II. — G... Bernard, 3 ans :

Entré au Pavillon le 26 janvier. Fausses membranes bilatérales, légère réaction ganglionnaire sans péri-adénite, pas de modifications de la voix et de la toux.

26 janvier : 40.000 unités.

28 janvier : 20.000 unités.

2 février (5^e jour) : urticaire généralisé durant 48 heures.

Obs. III. — C... Raymond, 10 ans 1/2 :

Entré au Pavillon le 26 janvier. Angine commune traitée avec 60.000 unités.

Urticaire généralisé au cinquième jour.

Obs. IV. — D... Louis, 5 ans 1/2 :

Angine commune. Reçoit en deux jours 80.000 unités.

Réaction à type scarlatiniforme le 5^e jour.

Obs. V. — G... Madeleine, 13 ans 1/2 :

Fausse membranes bilatérales, réaction ganglionnaire interne : 50.000 unités.

Accidents sériques le 4^e jour.

Obs. VI. — V... Simonne, 3 ans :

Angine diphtérique commune. Reçoit 50.000 unités.

Réaction le 8^e jour : urticaire localisé aux membres inférieurs.

Obs. VII. — C... André, 5 ans 1/2 :

Fausse membranes bilatérales surtout développées sur l'amygdale et le pilier droits.

30.000 unités ; réaction le 11^e jour.

Obs. VIII. — B... Emilie, 11 ans :

Entre au troisième jour avec une angine diphtérique à fausses membranes.

40.000 unités ; réaction urticarienne fugace le 8^e jour.

Obs. IX. — M... Paule, 13 mois :

Reçoit en quatre jours : 80.000 unités.

Réaction à type ortié le 11^e jour.

Obs. X. — R... Roger, 4 ans 1/2 :

Angine diphtérique, type pultacé, sans réaction ganglionnaire, traitée avec 80.000 unités.

Eruption légère le 10^e jour.

Obs. XI. — S... Daniel, 3 ans :

Admis au quatrième jour pour angine diphtérique type pultacé. Reçoit 30.000 unités.

Eruption type ortié le 3^e jour.

Obs. XII. — M... Adolfe, 2 ans :

Angine diphtérique commune avec fausses membranes sur l'amygdale gauche et grosse réaction ganglionnaire bilatérale.

50.000 unités ; réaction le 8^e jour.

Obs. XIII. — D... Lucienne, 9 ans :

Angine diphtérique commune traitée avec 40.000 unités ; urticaire le 15^e jour localisé aux membres inférieurs et durant à peine 24 heures.

Obs. XIV. — G... Georges, 8 ans 1/2 :

Angine diphtérique commune avec fausses membranes bilatérales, réaction ganglionnaire.

Reçoit en 4 jours 80.000 unités.

Réaction urticarienne le 6^e jour.

Obs. XV. — J... Pierre, 11 ans :

Angine diphtérique commune. Quelques points blancs à gauche, mais fausse membrane sur l'amygdale droite, réaction ganglionnaire surtout perceptible à droite.

Reçoit 40.000 unités ; réaction le 5^e jour.

Obs. XVI. — H... Albert, 1 an 1/2 :

Fausse membranes bilatérales, peu de réaction ganglionnaire, coryza. Reçoit 40.000 unités, présente au 3^e jour une réaction urticarienne localisée au tronc et aux membres inférieurs.

Obs. XVII. — M... Victoria, 6 ans :

Angine diphtérique commune. Fausse membranes bilatérales surtout à droite.

Légère tuméfaction ganglionnaire. Reçoit en 4 jours 80.000 unités. Guérison rapide, mais accidents sériques le 11^e jour.

Obs. XVIII. — L.. Jacques, 4 ans 1/2 :

Angine diphtérique commune : forte réaction ganglionnaire, coryza. Traité au 3^e jour, reçoit 100.000 unités.

Urticaire localisé aux membres inférieurs disparaissant au 17^e jour.

Obs. XIX. — D... Gaston, 4 ans :

Fausse membranes bilatérales très étendues mais respectant la luette, peu de réaction ganglionnaire, haleine non fétide, reçoit en 3 jours 40.000 unités, guérison rapide.

Urticaire fugace au 7^e jour.

Obs. XX. — B... Odeline, 4 ans :

Angine diphtérique commune traitée au 2^e jour.

Reçoit en 3 jours 80.000 unités.

Réaction urticarienne persistant durant 36 heures.

Obs. XXI. — P... Gisèle, 5 ans 1/2 :

Angine diphtérique. Fausses membranes à droite, quelques points blancs sur l'amygdale gauche, forte réaction ganglionnaire, mais sans péri-adénite. Reçoit en 3 jours 80.000 unités.

Réaction sérique au 6^e jour.

Obs. XXII. — H... Charlotte, 5 ans :

Fausse membrane à gauche très étendue mais respectant la luette, réaction ganglionnaire bilatérale et coryza.

Reçoit en 3 jours 80.000 unités. Urticaire généralisé durant du 6^e au 8^e jour.

Obs. XXIII. — D... Marie-Thérèse, 14 ans :

Fausses membranes bilatérales mais surtout développées à droite, pas de réaction ganglionnaire

Traitée en 4 jours avec 75.000 unités. Réaction urticarienne de faible intensité apparue au 5^e jour.

Obs. XXIV. — H... Henri, 24 ans :

Angine à fausses membranes bilatérales, peu de réaction ganglionnaire. Reçoit en 5 jours 200.000 unités.

Réaction urticarienne très prurigineuse le 7^e jour.

Obs. XXV. — M... Jeanine, 6 ans :

Fausse membrane recouvrant l'amygdale gauche, réaction ganglionnaire bilatérale sans péri-adénite.

Urticaire généralisé au 10^e jour, à la suite de l'injection de 80.000 unités.

Obs. XXVI. — G... Gilberte, 5 ans 1/2 :

Fausse membranes bilatérales surtout développées à gauche, pas de réaction ganglionnaire.

Traitée avec 60.000 unités, accidents sériques bénins le 7^e jour.

Obs. XXVII. — M... Marie, 8 ans :

Angine diphtérique forme pultacée, pas de réaction ganglionnaire, guérison rapide avec 30.000 unités. Réaction urticarienne le 9^e jour.

Obs. XXVIII. — S... Maneck, 3 ans 1/2 :

Fausse membranes bilatérales mais peu étendues, coryza, peu de réaction ganglionnaire. Hospitalisé au 3^e jour, reçoit 60.000 unités, éruption au 8^e jour.

Obs. XXIX. — V... René, 4 ans 1/2 :

Angine diphtérique commune (luette indemne, pas de péri-adénite), reçoit en 4 jours 90.000 unités.

Eruption type ortié apparaissant au 7^e jour et durant 24 heures.

Obs. XXX. — L... Suzanne, 4 ans :

Angine commune avec coryza, malade depuis une huitaine. Guérison rapide avec 50.000 unités.

Accidents sériques très bénins le 10^e jour

Obs. XXXI. — M. F. F... (externe). Auto-observation :
Rhinite diphtérique avec angine érythémateuse :

17 mars : Fausses membranes dans la narine gauche ;
angine érythémateuse, ensemencement positif. Injection
de 20.000 unités intra-musculaire.

19 mars : Injection de 20.000 unités moitié intra-musculaire, moitié sous-cutanée. Après chaque injection, tendance syncopale avec sueurs froides, pâleur, sensation de vertige pendant quelques minutes.

Guérison en quelques jours du coryza et de l'angine.

24 mars : Réaction urticarienne très prurigineuse qui se généralise le lendemain. Le 25 au soir laryngite aiguë, voix rauque, puis complètement voilée (légère infiltration œdémateuse des cordes vocales à l'examen laryngoscopique). Marche difficile et douloureuse.

26 mars : Nouvelle poussée urticarienne localisée aux jambes, quelques éléments purpuriques. Œdème rétro-malléolaire. Pouls à 90.

27 mars : Myalgies, courbature. Pouls à 120 sans état fébrile.

28-30 mars : Persistance des douleurs (cuisses, genoux, coudes, doigts).

31 mars : Disparition complète des myalgies.

Sérum de Ramon associé au sérum ordinaire

(11 réactions sur 28 cas suivis)

C... Thérésio, 5 ans :

Doses de sérum : 180 cc + 40.000 unités ; réaction au
6^e jour.

P... Lucette, 3 ans :

40 cc. + 140.000 unités ; réaction le 8^e jour.

M... Alice, 4 ans :

10 cc. + 20.000 unités ; réaction le 7^e jour.

K... Roger, 5 ans :

60 cc. + 40.000 unités ; réaction le 14^e jour.

R... Jacques, 5 ans 1/2 :

100 cc. + 80.000 unités ; réaction le 3^e jour.

E... Simonne, 6 ans :

100 cc. + 40.000 unités ; réaction le 8^e jour.

C... Madeleine, 3 ans :

60 cc. + 20.000 unités ; réaction le 11^e jour.

B... Marie, 4 ans :

200 cc. + 40.000 unités ; réaction le 7^e jour.

D... Adrienne, 12 ans :

300 cc. + 20.000 unités ; réaction le 4^e jour.

M... Madeleine, 5 ans :

200 cc. + 20.000 unités ; réaction le 8^e jour.

B... Jacqueline, 6 ans :

300 cc. + 20.000 unités ; réaction le 5^e jour.

B) Sérum purifié et diphtéries malignes :

Si le sérum désalbuminé permet la guérison rapide des formes communes, son action sur les angines malignes, surtout chez l'enfant, où les signes généraux intenses témoignent d'une intoxication profonde et rapide de l'organisme, est, de l'avis de beaucoup de praticiens, nettement inférieure à celle du sérum ordinaire.

Il perd d'ailleurs son gros avantage de diminuer les accidents sériques en raison des doses massives à employer, comme le dit M. Lereboullet : « Bien qu'il soit difficile de donner des résultats d'une précision mathéma-

tique en matière d'action sérique, une longue expérience clinique nous a montré que le sérum ordinaire a une activité supérieure à dose antitoxique égale. Son action, sur la chute des fausses membranes, semble plus rapide et il reste pour nous l'agent de choix dans les diphtéries malignes ; à pareilles doses d'ailleurs, le sérum purifié occasionne également des accidents sériques et perd ainsi le principal de ses avantages ».

Dans les angines malignes mieux vaut en principe s'adresser au sérum ordinaire. Ce n'est pas à dire que l'indication du sérum purifié ne se présente pas, notamment lorsque l'on soigne des adultes chez lesquels les accidents sériques sont toujours particulièrement pénibles et lorsque leurs angines peuvent être prises dès le début. Dans ces cas le sérum purifié est actif et moins offensif que le sérum ordinaire au point de vue des accidents, mais il entraîne une dépense double, obstacle parfois sérieux à son emploi dans certaines circonstances.

Les petits malades du Pavillon, suivant l'ancienneté de leurs diphtéries, reçoivent rapidement de fortes doses de sérum ordinaire (500 à 1.200 cc. suivant les cas) et cela le plus rapidement possible afin de devancer les accidents sériques. Secondairement, s'il y a lieu de renforcer l'immunité, l'emploi du sérum désalbuminé reprend tous ses avantages comme le montrent les observations suivantes :

Obs. I. — L... Jacques, 10 ans 1/2. — Diphtérie maligne :

Arrive de ville au 3^e jour de sa maladie, ayant reçu 100 cc. de sérum ordinaire, traité au Pavillon avec 600 cc. de sérum injectés en 3 jours, l'administration en fin de semaine de 20.000 unités n'entraîne pas de réactions.

Obs. II. — P... Jeanne, 4 ans. — Diphtérie maligne :
Admission au 3^e jour.

Reçoit 800 cc. et 95.000 unités sans réactions.

Obs. III. — D... Gaston, 5 ans. — Diphtérie maligne :

Pas de réactions sériques, malgré l'injection de 700 cc.
de sérum et 90.000 unités.

Obs. IV. — G... Robert, 7 ans. — Diphtérie maligne :

Diphtérie au 6^e jour traitée en 4 jours avec 600 cc de
sérum et 100.000 unités. Pas de réaction au 30^e jour.

Obs. V. — E... Gaston, 6 ans. — Diphtérie maligne :

Traité avec 300 cc. de sérum et 20.000 unités, réaction
le 6^e jour.

Dans ce même chapitre nous placerons à côté des diphtéries malignes les formes sub-malignes et les angines diphtériques à forme pseudo-phlegmoneuse.

L'angine diphtérique pseudo-phlegmoneuse, « bien mise en lumière par MIM. Martin et Darré et dont nous voyons chaque année plusieurs exemples, se rapproche, par sa gravité, des formes malignes, et doit être traitée comme elles par une sérothérapie massive ». (MIM. Lereboullet, Gournay et Pierrot). Le cas récent survenu chez un adulte, le D^r S..., qui a bien voulu nous fournir son auto-observation, montre que ces formes « avec atteinte marquée de l'état général et forte fièvre, guérissent rapidement sans sequelles et pour ainsi dire sans accidents sériques, avec des doses massives » (150 à 200.000 unités).

Obs. VI. — S... 41 ans, médecin. Bonne santé habituelle. A eu en 1917, étant externe au pavillon de la diphtérie, une angine blanche, mais qui n'a pas poussé : pas de sérum.

Une réaction de Schick faite en mai 1925 a été très positive.

Le 24 mars 1926 : malaise marqué, dysphagie, température 38°5, le lendemain 39°3 avec augmentation de la dysphagie sans trismus, fausses membranes sur les deux amygdales ; à la culture : bacilles diphtériques.

Injection de sérum désalbuminé : 40.000 unités le 24 à 11 heures du soir, 40.000 le 25, 40.000 le 27, 30.000 le 28 mars.

Le 31 mars, à 10 heures du soir, apparition d'un urticaire léger assez prurigineux occupant les bras, l'avant-bras, le tronc ; l'éruption n'a pas empêché le sommeil et a complètement disparu le lendemain matin.

Pas d'arthralgies ni d'autres manifestations d'ordre sérique.

Obs. VII. — Comme la précédente observation, MM. Le-reboullet et Pierrot ont eu récemment à soigner une diphtérie à forme pseudo-phlegmoneuse, survenue chez une dame âgée de 45 ans, atteinte de rétrécissement mitral avec hémiplégie droite et aphasie, qui, ayant reçu 80.000 unités antitoxiques, présenta également une poussée urticarienne au 8^e jour.

Cette malade guérit rapidement d'une angine très grave, sans complications tardives.

Nous devons également à M. Gournay l'observation suivante :

VIII. — M. M..., 42 ans, angine diphtérique pseudo-phlegmoneuse.

Ce malade, vu au deuxième jour de sa diphtérie, reçoit en 5 jours 180.000 unités, amélioration rapide de l'état général et guérison de la maladie.

Réaction urticarienne légère et arthralgie modérée au 6^e jour.

Les angines sub-malignes constituent un groupe intermédiaire entre les formes communes et les formes malignes, si en effet les fausses membranes ne sont ni très étendues ni très envahissantes, la réaction ganglionnaire intense (fréquence de la péri-adénite), la fétidité de l'haleine, la pâleur et surtout la rapidité du pouls dénotent une intoxication profonde de l'organisme, aussi selon la gravité emploie-t-on au Pavillon soit le sérum de Ramon seul, soit associé au sérum ordinaire.

Dans 13 cas où le sérum désalbuminé seul a été employé pour traiter des formes sub-malignes, nous avons pu observer (2^e semestre de l'année 1926) 6 réactions sériques bénignes, soit environ dans 50 p. 100 des cas ; il est vrai que le sérum a été utilisé à des doses variant entre 120.000 et 180.000 unités.

(C) Le sérum purifié et le Group.

Là encore la clinique doit dicter la thérapeutique.

« Tantôt il s'agit de **Group d'emblée**, sans angine préalable ou concomittante, croup qui ne s'accompagne que de quelques troubles dysphoniques. En pareil cas, nous appliquons le traitement des diphtéries communes, injectant en 3 ou 4 jours 60 à 120.000 unités, commençant naturellement le premier jour par une plus forte dose

(30 à 60.000 unités) que nous abaissons ensuite » (P. Lereboullet.)

Il est d'autant plus avantageux, dans ce cas, à s'adresser au sérum purifié de Ramon, que l'on évite ainsi des tubages secondaires nécessités par les troubles laryngés dus aux accidents sériques.

« Tantôt, au contraire, il s'agit d'un **Group secondaire** à une angine diphthérique, et témoignant du caractère intensif et envahissant des fausses membranes diphthériques. Plus rarement, il est manifestement le fait d'une diphthérie maligne. D'autres fois, enfin, même sans angine, il s'agit d'un croup amené tardivement, méconnu d'abord, et dont le traitement n'est commencé qu'à la période dyspnéique, lors d'accès de suffocation et de tirage. Il faut alors agir comme pour une diphthérie maligne (sérothérapie intensive et rapide, opothérapie surrénale et strychnine).

Sur 14 cas de croup traités au Pavillon par le sérum de Ramon, nous avons pu voir 4 réactions (2^e jour, 3^e jour, 10^e jour et 6^e jour), sur 6 cas où la sérothérapie a été mixte il y a eu 3 accidents, là encore nous pouvons dire que si le sérum de Ramon n'évite pas les accidents (28,5 %) il les diminue (33 % de réactions avec le sérum ordinaire).

D) Le sérum désalbuminé dans la prévention et le traitement des paralysies diphthériques.

A) Prévention :

« La sérothérapie intensive dans les formes communes a sa justification dans son action préventive vis-à-vis des paralysies diphthériques. Depuis 1921 on a sans cesse aug-

menté la proportion de sérum injecté aux angineux du Pavillon des Enfants-Malades ; parallèlement on a vu décroître le nombre des paralysies au point que l'on reste parfois plusieurs semaines sans en voir, à moins qu'il ne vienne des malades de la ville déjà atteints de paralysies (en général à la suite d'un traitement sérique insuffisant à la phase angineuse ». Observations I, II, III, V et VII).

M. Bagot, dans sa thèse, signale en 1921 : « 24 paralysies vélo-palatines dont 23 consécutives à une angine traitée à l'hôpital, 6 paralysies vélo-palatines suivies de paralysie oculaire consécutives également à une angine traitée dans le service, 10 paralysies généralisées dont 9 accompagnant l'angine et 1 amenée à l'hôpital à la phase paralytique. En 1925, il y a eu 23 paralysies vélo-palatines dont 17, suites d'angines traitées à l'hôpital et 6 amenées à la phase paralytique, 7 paralysies vélo-palatines et oculaires dont 5 amenées à l'hôpital en pleine paralysie, 4 paralysies des membres ou généralisées, toutes amenées à la phase paralytique. Donc, réserve faite des paralysies angineuses, **en 1925 nous n'avons observé, à la suite des angines traitées dans le service par sérothérapie massive, aucune paralysie généralisée alors que nous en observions 9 en 1921, époque où la sérothérapie était moins intensive »** et où l'on ne renforçait pas (dans les cas graves) l'immunité passive par une série de piqûres de sérum purifié (vingtième ou vingt-cinquième jour).

Durant notre séjour au Pavillon des Enfants-Malades nous avons suivi 14 cas de paralysies dont 4 paralysies généralisées (3 de ville et 1 ayant évolué dans le service où il s'agissait d'une angine maligne dont les accidents

sériques précoces avaient interrompu la sérothérapie : observation XII) ; à part ce cas exceptionnel qui, d'ailleurs, montre l'utilité d'une sérothérapie intensive et rapide afin de supprimer les paralysies généralisées, les 3 autres (observations II, III, et V) sont des malades de ville insuffisamment traités à la phase angineuse.

B) Traitement:

Pour permettre la dinociation du complexe toxine-système nerveux et permettre ensuite la neutralisation de la toxine libérée par l'anatoxine, M. Bagot insiste sur l'utilité des doses massives ; à ce sujet, M. Abt fait ressortir dans une intéressante étude sur la valeur thérapeutique des sérums antidiphthériques d'une part, que certaines antitoxines présentent une plus grande affinité que d'autres pour la toxine, et que, **lorsqu'on emploie des doses élevées de sérum, la masse joue un rôle indépendant du nombre d'unités antitoxines**, d'autre part, qu'à côté des antitoxines, le sérum contient d'autres substances favorisant la phagocytose, des agglutinines, des sensibilisatrices susceptibles d'intervenir dans son action thérapeutique. Le sérum désalbuminé, aussi actif que le sérum ordinaire si on emploie des doses variant entre 80 et 150.000 unités, présente de plus le gros avantage si on l'injecte avec prudence (méthode de Besredka) de ne présenter que très rarement des accidents sériques intenses si fréquents et si pénibles lorsque l'on utilise le sérum ordinaire.

Malgré cette sérothérapie intensive, associée à la strychnine et à l'opothérapie surrénale, on observe des échecs surtout dans les cas graves (c'est ainsi que durant le pre-

mier semestre de 1926, sur 10 cas de paralysies généralisées venues de ville, 3 enfants sont morts). Sur les 4 cas observés par nous au Pavillon durant le second semestre, pas d'échecs.

OBSERVATIONS

Obs. I. — R... Marie, 4 ans. P. V. + P. O. : guérison.

Entre au Pavillon avec une paralysie vélo-palatine et troubles oculaires, suite d'une angine survenue 2 mois auparavant et uniquement traitée par des badigeonnages.

Reçoit en 5 jours : 95.000 unités, disparition des troubles le 8^e jour sans réaction sérique.

Obs. II. — L... Claude, 7 ans. P. M. : guérison.

Cet enfant, hospitalisé pour paralysie des membres inférieurs survenue à la suite d'une angine, aurait eu 30 cc. de sérum en ville.

80.000 unités : guérison de la paralysie. Accidents sériques (urticaire aux membres inférieurs) le 3^e jour.

Obs. III. — G... Louise, 6 ans 1/2. P. V. + P. M. : guérison.

A la suite d'une diphtérie traitée en ville par 40 cc. de sérum, il y a 1 mois, l'enfant entre ayant une paralysie vélo-palatine et de la paralysie des membres inférieurs.

Guérison avec 60.000 unités sans réactions.

Obs. IV. — F... Fernand, 4 ans. P. V. : guérison

Diphtérie maligne soignée dans le service. Reçoit en 7 jours 1.200 cc. de sérum ordinaire, **réaction urticaire généralisée le 12^e jour.**

Paralysie vélo-palatine tardive guérie avec **120.000 unités sans réaction sérique.**

Obs. V. — M... Germaine, 10 ans 1/2. P. V.

Admission de ville pour paralysie du voile.

Guérison avec 100.000 unités.

Pas d'accidents sériques.

Obs. VI. — G... Roger, 3 ans 1/2. P. V. — P. O. — P. M.

Diphthérie commune traitée 2 mois auparavant par 10 cc. de sérum ordinaire et 25.000 unités.

Entre au Pavillon, présentant de la paralysie des membres inférieurs, troubles oculaires et paralysie vélo-palatine. Traité et guéri avec 60.000 unités sans réactions.

Obs. VII. — C... Roger, 8 ans. P. V.

Paralysie du voile à l'entrée, guérison avec 130.000 unités, pas d'accidents sériques.

Obs. VIII. — D... Madeleine, 6 ans. P. V.

Admise au Pavillon pour paralysie du voile, aurait reçu, il y a 5 semaines pour une angine diphthérique, 150 cc. de sérum.

Guérison de la paralysie avec 140.000 unités, sans aucune réaction.

Obs. IX. — C... Louis, 3 ans. P. V.

Entre ayant une paralysie du voile qui guérit sans réaction par injection de 150.000 unités.

Obs. X. — H... Lucette, 5 ans.

P. O.

Admise pour troubles oculaires survenus 1 mois après une angine diphtérique traitée avec 80.000 unités.

Guérison avec 40.000 unités. Pas d'accidents sériques.

Obs. XI. — G... Henri, 10 ans.

P. V.

Diphtérie maligne, **entrée au 4^e jour**, reçoit en 6 jours 750 cc., **interruption de la sérothérapie en raison d'un urticaire généralisé.**

Paralysie vélo-palatine tardive, rapidement guérie avec 20.000 unités. Pas d'accidents sériques.

Obs. XII. L... Pierre, 9 ans 1/2.

P. O.

Paralysie oculaire, suite de diphtérie maligne hémorragique.

Guérison obtenue avec 50.000 unités sans réactions, après traitement par 800 cc. de sérum qui ont engendré une orchite sérique et une éruption urticarienne généralisée le 8^e jour.

Obs. XIII. — B... Robert, 6 ans 1/2. P. V. — P. O. — P. M.

Diphtérie maligne où la sérothérapie est arrêtée par des accidents sériques précoces survenus au 4^e jour alors que la quantité de sérum injectée n'était que de 700 cc. Paralysie généralisée guérie avec 80.000 unités. Décès tardif par affection pulmonaire.

Obs. XIV. — R... Violette, 4 ans 1/2. P. V.

Diphtérie commune ayant reçu en ville 20 cc., reçoit au Pavillon 450 cc. de sérum ordinaire.

Paralysie vélo-palatine tardive guérie avec 80.000 unités, mais réaction urticarienne le 2^e jour de la réinjection.

III

LE SÉRUM PURIFIÉ ET LES ACCIDENTS SÉRIQUES CHEZ LES REINJECTÉS

Malgré les méthodes de désensibilisation, fréquents sont les accidents sériques intenses et graves chez les réinjectés (adultes surtout) lorsque l'on utilise le sérum ordinaire.

L'emploi du sérum purifié, s'il n'évite pas les accidents, en diminue beaucoup l'intensité et la gravité. Sur 44 cas où le sérum désalbuminé a été injecté chez des petits malades et quelques adultes ayant déjà reçu du sérum ordinaire, nous avons observé 18 réactions sériques, soit environ dans 40 p. 100 des cas. En plus de ce coefficient relativement faible, la généralité des cas a consisté en une éruption urticarienne plus ou moins étendue et prurigineuse, généralement fugace ; dans 3 cas seulement les réactions ont été plus graves : arthralgies, vomissements.

OBSERVATIONS

Obs. I. — G... Claude, 2 ans 1/2. Porteur de germes.

Reçoit 40.000 unités, malgré un Besredka urticaire généralisé durant quelques heures le 4^e et le 8^e jour.

Obs. II. — B... Claude, 2 ans 1/2. Porteur de germes.
Réaction urticarienne le 5^e et le 9^e jour, après injection
de 20.000 unités, malgré un Besredka.

Obs. III. — R... Raymond, 3 ans. Porteur de germes.
Réinjecté. Reçoit 20.000 unités. Réaction le 8^e jour.

Obs. IV. — L... Olga, 2 ans. Porteur de germes
Réaction le 9^e jour, malgré un Besredka, ayant reçu
20.000 unités.

Obs. V. — T... Georgette, 5 ans 1/2. Coryza diphté-
rique.

Enfant ayant reçu une injection préventive de sérum
désalbuminé. Examinée 1 mois plus tard au laboratoire,
elle présente un coryza avec quelques points blancs sur
l'amygdale droite, présence de bacilles diphtériques après
prélèvement.. Injection de 20.000 unités pratiquée suivant
la méthode Besredka (9 h. 30 à 12 h.). 2 heures 30 après
la dernière piqûre, l'enfant présente une éruption urti-
carienne généralisée sur tout le corps avec prurit intense,
vomissements fréquents persistant pendant 48 heures.

Obs. VI. — M... Simone, 2 ans. Diphtérie commune.
Reçoit 60.000 unités au Pavillon, ayant eu 10 jours
auparavant 80 cc. de sérum en ville. Sans réactions.

Obs. VII. C... Nicole, 2 ans. Diphtérie commune.
Aurait été soignée, il y a 8 mois, pour diphtérie.
Reçoit à son entrée 40.000 unités et, malgré un Besredka,
présente le lendemain une éruption aux membres infé-
rieurs.

Obs. VIII. H... Lucette, 5 ans. — P. O., suite de diph-térie commune.

Reçoit, sans réaction, 40.000 unités ayant eu 14 jours auparavant 80.000 unités.

Obs. IX. — L... Robert, 24 ans (externe). Diph-térie commune.

Reçoit 40.000 unités, éruption généralisée 1 heure après la piqûre. Aurait eu, il y a 4 ans, 10 cc. de sérum anti-tanique.

Obs. X. — B... Ali, 6 ans 1/2. Diph-térie commune.

Arrive au Pavillon ayant reçu 10 cc. de sérum. Reçoit en 4 jours 380 cc., puis 5 jours après 40.000 unités. Le lendemain urticaire généralisé durant 5 jours.

Obs. XI. — M^{me} V..., infirmière aux Enfants-Malades.

Angine diph-térique commune traitée avec 200 cc. de sérum ordinaire et 80.000 unités. Aurait eu du sérum anti-tétanique.

Au 8^e jour : urticaire généralisé très prurigineux avec vomissements et diarrhée durant plus de 48 heures.

Au 12^e jour : douleurs articulaires intenses (bras, poignet, articulations de la jambe droite) persistant 5 jours.

Ce cas, si on le rapproche de l'observation déjà citée, d'une autre infirmière uniquement soignée avec des unités, montre l'avantage du sérum désalbuminé qui, employé seul, n'a donné qu'une faible réaction urticarienne, tandis que la sérothérapie mixte a produit ici de violentes arthralgies.

Obs. XII. — Q... Andrée, 5 ans 1/2.

Malade admise de ville pour angine à fausses membranes, avec légère adénopathie sous-mixillaire ayant 30 cc. de sérum ordinaire. Aurait eu, il y a 2 ans, du sérum anti-méningococcique.

Dès l'injection de 10.000 unités, la petite malade présente un érythème papuleux très prurigineux persistant 48 heures avec léger endolorissement des articulations et adénopathie généralisée.

Obs. XIII. — D... Paule, 5 ans. Diphtérie commune.

Aurait eu 3 mois auparavant une injection de sérum, réaction légère le 4^e jour à la suite de 40.000 unités.

Obs. XIV. — D... Auguste, 5 ans 1/2.

Traité, il y a 3 ans, pour croup, présente une diphtérie commune traitée à 80.000 unités (Besredka), urticaire fugace le 5^e jour.

Obs. XV. — R... Violette, 4 ans 1/2.

Entre au Pavillon ayant reçu 20 cc. de sérum, à la suite de l'injection de 450 cc. et de 80.000 unités, présente une réaction urticarienne intense au 2^e jour.

Obs. XVI. — G... Hélène, 13 ans 1/2.

Malgré un Besredka, l'administration de 100.000 unités (diphtérie commune) déclanche au 4^e jour une réaction fugace aux membres inférieurs.

Obs. XVIII. — G... Robert, 6 ans.

Diphthérie sub-maligne, entrée au 6^e jour, reçoit 600 cc.
de sérum et 100.000 unités.

15 jours ensuite 10.000 unités. Réaction légère.

Obs. XIX. — B... Robert, 2 ans.

Croup traité avec 300 cc. de sérum et 20.000 unités,
réaction urticarienne le 8^e jour.

Reçoit 10 jours plus tard 40.000 unités sans réactions.

CONCLUSIONS

I. La purification des sérums, telle qu'elle est réalisée par M. Ramon, est incontestablement un progrès dans la préparation des sérums antitoxiques et a des applications nombreuses ; il ne faut toutefois lui demander que ce qu'elle peut donner et ne pas substituer complètement et partout le sérum purifié au sérum ordinaire.

II. La désalbuminisation, si marquée soit-elle, laisse une quantité d'albumine suffisante à provoquer des accidents sériques, lorsque la dose de sérum purifié injectée est considérable.

Peut-être aussi la préparation délicate de ce sérum qui le limite aux seules unités antitoxiques, le prive-t-elle de diverses substances qui, dans le sérum ordinaire ont sans doute leur activité ; celui-ci, à unités antitoxiques égales, semble être plutôt un peu plus actif, aussi garde-t-il ses indications.

Il ne faut pas perdre de vue d'ailleurs que le prix élevé du sérum purifié, employé à fortes doses, peut constituer une difficulté dans la pratique médicale courante.

III. Le sérum purifié est l'arme idéale pour la séroprévention : la faible dose injectée supprime tout danger d'accidents sériques. Il semble toutefois pouvoir exercer une action préparante pour les injections sériques ultérieures absolument comme le sérum ordinaire.

Il est également un excellent agent thérapeutique dans les angines communes, car, s'il n'empêche pas toujours les accidents sériques, il les rend certainement plus bénins et plus courts.

Il est fort utile, lorsqu'il y a lieu de renforcer le traitement des angines malignes en faisant de nouvelles injections, trois semaines après le traitement d'attaque; il en est de même dans le traitement du croup et des paralysies diphtériques.

Son emploi doit être préféré lorsque l'on a à refaire des réinjections chez des sujets ayant déjà subi une sérothérapie, chez les adultes, les asthmatiques et les urticariens.

IV. Le sérum purifié ne doit pas, sauf exceptions, être employé dans le traitement des angines malignes et surtout dans les cas tardivement observés, la quantité qu'on doit alors employer exposant aux accidents sériques comme avec le sérum ordinaire.

Il n'y a pas lieu non plus de s'y tenir lorsque l'on voit une angine résister au traitement et il ne faut pas hésiter alors à employer le sérum ordinaire à doses considérables.

V. L'introduction du sérum purifié dans la prophylaxie et le traitement de la diphtérie n'en a pas moins des avantages incontestables qui doivent le faire employer de plus en plus par les praticiens.

Vu : Le Doyen,
ROGER.

Vu : Le Président de Thèse,
NOBECOURT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- BAJOT. — **Le sérothérapie intensive dans la prévention et le traitement des paralysies diphtériques.** (Thèse, Paris, 1926).
- BESREDKA A. — **Essai d'épuration des sérums thérapeutiques.** (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, Juin 1920).
- **Etudes sur l'Anaphylaxie. — Coagulation et purification des sérums.** (Annales Institut Pasteur, 1923).
- BORDET. — **Théories actuelles de l'Anaphylaxie.** (Comptes rendus Académie des Sciences, 1924).
- DROUET. — **Les accidents consécutifs à la Sérothérapie.** (Journal de Médecine, Paris 1921).
- DUBREUILH. — **Les sérums thérapeutiques épurés.** (Thèse, Paris 1925).
- DURAND. — **Les accidents sériques.** (Revue générale Clinique et Thérapeutique, Paris 1919).
- GASTINEL. — **La Prophylaxie de la diphtérie.** (Bulletin Médical, Paris 1924).
- SAUVIER. — **Les Accidents sériques consécutifs à l'emploi du sérum anti-diphtérique purifié.** (Thèse, Paris 1926).
- LAUMONNIER. — **La maladie du sérum.** (Monde Médical, 1923).
- LEREBoullet. — **Vaccination anti-diphtérique.** (Médecine Infantile, 1925).
- **Les notions actuelles sur la prévention et le traitement de la diphtérie.** (Paris-Médical, oct. 1925).
- **Traitement de l'angine diphtérique.** (Progrès Médical, Paris 1924).

- LEREBOULLET. — **Société Médicale des hôpitaux**, 1926 et 1927.
- **Le Traitement de la diphtérie de Bretonneau à nos jours.** (Progrès Médical, Paris 1925).
- LEREBOULLET, BOULANGER, PILLET et GOURNAY. — **Journal Médical Français**, 1915.
- LEREBOULLET et JOANNON. — **Immunisation anti-diphtérique de l'enfant par l'anatoxine.** (Bull. et mémoires Soc. méd. des hôpitaux, Paris, 1924).
- LESNE E. — **Prophylaxie des accidents sériques par l'emploi d'un sérum privé de ses albumines.** (Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux, Mai 1924).
- **Les accidents sériques.** (Méd. Inf., Paris, 1925).
- LESNE et MARQUEZY. — **Le sérum anti-diphtérique purifié, l'anatoxine diphtérique.**
- PÉHU et DURAND. — **Recherches cliniques sur les accidents sériques.** (Annales de Médecine, Paris 1920).
- RAMON. — **Sur l'augmentation anormale de l'antitoxine chez les chevaux producteurs de sérum anti-diphtérique.** (Bull. Soc. cent. méd. vét., Paris 1925).
- **L'antitoxine diphtérique.** (Société de Biologie, Paris 1925).
- **Sur les propriétés de l'anatoxine diphtérique.** (Compte rendu Académie des Sciences, Paris 1924).
- **Sur l'anatoxine diphtérique et sur les anatoxines en général.** (Annales Institut Pasteur, Paris 1925).
- SCHONFELDER. — **Le sérum antidysentérique coagulé, épuré, résiduel.** (Annales Institut Pasteur, 1923).
- SUZUKI T. — **Sérum antidysentérique épuré.** (Journal of Oriental Médecine, nov. 1924).
- **Sérums anti-diphtériques et anti-tétaniques épurés par le procédé de Besredka.** (Journal of Oriental Médecine, Mai 1923).
- VERDEAU. — **Prophylaxie de la diphtérie.** (Journal de Médecine de Bordeaux, 1924).

QUELLER. — **La vaccination anti-diphtérique par l'anatoxine en milieu épidémique.** (Bull. Académie de Médecine, Paris, 1924).

— **La vaccination par l'anatoxine diphtérique chez l'adulte.** (Bull. et mémoires Société de Médecine des Hôpitaux, Paris 1924).

JOUE & C^e, Imprimeurs-Editeurs, 15, Rue Racine, PARIS. — I.M.L.
